

L'esercizio fisico migliora la dispnea da sforzo nei pazienti con BPCO*

Evidenze sul ruolo dei fattori meccanici

Francesco Gigliotti, MD; Claudia Coli, MD; Roberto Bianchi, MD;
Isabella Romagnoli, MD; Barbara Lanini, MD; Barbara Binazzi, MD;
Giorgio Scano, MD, FCCP

Background: Secondo quanto ci risulta non sono stati riportati dati sugli effetti del training fisico (EXT) sull'output respiratorio centrale motorio o sull'accoppiamento neuromuscolare (NMC) della pompa ventilatoria né sulla potenziale associazione con la dispnea da sforzo. Un'accurata valutazione di questi importanti fattori clinici è indispensabile per il trattamento efficace della dispnea nei pazienti con BPCO.

Materiali e metodi: Sono stati studiati venti pazienti consecutivi con BPCO in fase stabile di grado moderato-severo ad intervalli di sei settimane, in condizioni basali, dopo un periodo di controllo (pre-EXT) e dopo un periodo di EXT. I pazienti sono stati sottoposti ad un programma di riabilitazione respiratoria, condotto ambulatorialmente, basato sull'esercizio regolare con una cyclette. I pazienti sono stati sottoposti a test da sforzo con cicloergometro durante il quale effettuavano un esercizio incrementale (incremento di 10 W ogni minuto). Durante i test sono stati misurati in continuo il consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$), la produzione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$), la ventilazione minuto ($\dot{V}E$), il tempo, i volumi relativi al ciclo respiratorio, e, in sei pazienti, le oscillazioni della pressione esofagea (P_{esw}), valutata sia in termini di valori assoluti sia come percentuale della pressione esofagea massima (più negativa) durante una manovra di sniff (P_{esn}). L'intensità della dispnea e dello sforzo delle gambe sono stati valutati con una scala di Borg.

Risultati: Le variabili misurate erano simili in condizioni basali e pre-EXT. In risposta all'EXT è stato osservato un incremento della capacità di esercizio: (1) il picco di lavoro (WR), $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, volume corrente (VT) e la frequenza cardiaca aumentavano, mentre la dispnea da massimo sforzo e lo sforzo delle gambe rimanevano immutati; (2) i rapporti dispnea da sforzo/ $\dot{V}O_2$ e dispnea da sforzo/ CO_2 diminuivano, mentre i rapporti $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ rimanevano immutati. La slope che correla la dispnea da sforzo e lo sforzo delle gambe con la $\dot{V}E$ si riduceva significativamente dopo EXT; (3) a WR, $\dot{V}E$ e $\dot{V}CO_2$ standardizzati, dispnea da sforzo e sforzo delle gambe diminuivano mentre la capacità inspiratoria aumentava. La riduzione del $\dot{V}E$ era ottenuta principalmente attraverso la riduzione della frequenza respiratoria (RR) e l'aumento del tempo inspiratorio (TI) e di quello espiratorio; il $\dot{V}T$ aumentava lievemente mentre il drive inspiratorio ($\dot{V}T/TI$) e il ciclo di lavoro (TI/tempo totale del ciclo inspiratorio) rimanevano immutati. La riduzione della P_{esw} e l'aumento del VT erano associati a una dispnea da sforzo meno intensa dopo EXT; a $\dot{V}E$, VT, RR e IC standardizzati P_{esw} e P_{esn}(%P_{esn})/VT rimanevano immutati mentre l'intensità della dispnea e dello sforzo delle gambe diminuiva con l'EXT.

Conclusioni: In conclusione, l'aumento del NMC, della capacità aerobica, unitamente all'aumentata tolleranza agli stimoli dispnogeni e possibilmente all'allenamento dei muscoli respiratori contribuiscono verosimilmente a migliorare la dispnea da sforzo e lo sforzo delle gambe dopo EXT. (CHEST Edizione Italiana 2003; 3:44-52)

Parole chiave: BPCO; dispnea; training fisico; meccanica respiratoria

Abbreviazioni: CMO = output respiratorio centrale motorio; EXT = training fisico; FRC = capacità funzionale residua; HR = frequenza cardiaca; IC = capacità inspiratoria; NMC = accoppiamento neuromuscolare; NS = non significativo; O_2P_{max} = massimo polso di ossigeno; P_{es} = pressione esofagea; P_{esn} = pressione esofagea durante una manovra di sniff; P_{esw} = oscillazioni della pressione esofagea; RR = frequenza respiratoria; TE = tempo espiratorio; TI = tempo inspiratorio; TLC = capacità polmonare totale; TTOT = tempo totale del ciclo inspiratorio; VC = capacità vitale; $\dot{V}CO_2$ = output di CO_2 ; $\dot{V}E$ = ventilazione minuto; $\dot{V}O_2$ = consumo di ossigeno; VT = volume corrente; WR = work rate

La dispnea da sforzo nei pazienti con BPCO ha un'origine multifattoriale.^{1,2} Diversi studi hanno chiarito il ruolo dei fattori meccanici (fisiologici) sulla dispnea da sforzo.¹⁻⁸ Questi studi hanno riportato che i fattori coinvolti nella dispnea da sforzo nei pazienti con BPCO includono un aumento dell'output respiratorio centrale motorio (CMO),⁹ una riduzione della funzione dei muscoli respiratori² o un'alterazione dell'accoppiamento neuromuscolare della pompa ventilatoria,^{1,3} fenomeni entrambi associati all'iperinflazione dinamica.

Nei pazienti con ostruzione delle vie aeree di grado da moderato-severo la somministrazione di ossigeno migliora la capacità di esercizio e riduce la dispnea da sforzo; questi effetti non sono correlati a variazioni di fattori relativi alla meccanica ventilatoria quali la capacità inspiratoria (IC) o il volume polmonare di fine espirazione.^{5,7,8} Similmente, il training fisico (EXT) migliora la capacità di esercizio e la dispnea da sforzo; anche in questo caso gli effetti non sono correlati né a variazioni della IC a riposo né a variazioni della IC durante esercizio.⁶ Anche se è noto che l'EXT migliora la capacità di esercizio fisico e la dispnea da sforzo, i meccanismi che stanno alla base di questo miglioramento rimangono ancora sconosciuti; è stato suggerito che fattori quali una maggiore tolleranza dei sintomi potrebbero giocare un ruolo importante nel miglioramento della dispnea da sforzo dopo EXT.^{5,10-12}

Secondo quanto ci risulta, fino ad ora non sono stati riportati dati sugli effetti dell'EXT sul CMO o sull'accoppiamento ventilatorio neuromuscolare (NMC) né su una potenziale associazione con la dispnea da sforzo. In questo studio abbiamo cercato pertanto di chiarire questo aspetto. Una accurata valutazione di questi importanti fattori clinici è infatti fondamentale per un controllo efficace della dispnea nei pazienti con BPCO.

programma di riabilitazione respiratoria condotto ambulatorialmente. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: 1) pazienti con abitudine al fumo di sigaretta da molti anni e con dispnea cronica di grado moderato-severo; 2) condizioni cliniche stabili e assenza di riacutizzazioni o ricoveri ospedalieri nelle quattro settimane precedenti lo studio; 3) assenza di altre patologie concomitanti importanti che potevano contribuire a determinare la dispnea. I pazienti erano tutti motivati a partecipare al programma e si sono astenuti dal fumare durante il periodo dello studio.

Valutazione funzionale

Nei soggetti seduti è stata effettuata una spirometria di routine ed è stata misurata la pressione respiratoria massima, come descritto precedentemente.¹³⁻¹⁵ La capacità funzionale residua (FRC) è stata misurata con la tecnica della diluizione dell'elio. Valori di riferimento per i volumi polmonari sono stati quelli forniti dall'European Respiratory Society.¹⁶ Il pattern respiratorio è stato valutato con un sensore a massa-flusso (Vmax; SensorMedics; Yorba Linda, CA USA), con i soggetti seduti comodamente in una poltrona prima di effettuare l'esercizio fisico. Il segnale di flusso veniva trasformato in volume.

Per studiare la meccanica ventilatoria, in sei pazienti è stato introdotto un palloncino esofageo, in lattice (della lunghezza di 10 cm, volume d'aria 0,5 ml), attraverso il naso. Il tubo di polietilene veniva marcato a 40 cm dall'estremità del palloncino.¹⁷ Il catetere veniva poi collegato ad un trasduttore di pressione differenziale (Validyne Engineering, Northridge, CA USA). La pressione esofagea più alta (segnale più negativo) ottenuta durante una manovra sniff (P_{esn}) è stata valutata a FRC durante una manovra massimale,^{15,18} che è stata ripetuta fino ad ottenere tre misurazioni con variabilità inferiore al 5%. Il più alto valore di P_{esn} è stato poi utilizzato per l'analisi successiva. La pressione esofagea (P_{es}) è stata misurata anche durante respirazione a volume corrente e l'oscillazione della P_{es} (P_{esw}) è stata calcolata come la differenza tra la P_{es} misurata alla fine dell'inspirazione e la P_{es} misurata alla fine dell'inspirazione;¹⁴ la P_{esw} è stata espressa sia in valori assoluti sia come percentuale della P_{esn}. Il rapporto tra la P_{esw} e la %P_{esn} rappresenta la forza richiesta per compiere l'atto respiratorio in relazione alla massima forza inspiratoria possibile, che rappresenta lo sforzo inspiratorio. Dallo spirogramma abbiamo ottenuto il tempo inspiratorio (Ti), tempo espiratorio (Te), tempo totale del ciclo respiratorio

MATERIALI E METODI

Pazienti

Abbiamo studiato venti pazienti consecutivi con BPCO in fase stabile, di grado moderato-severo, che venivano avviati ad un

*Dalla Fondazione Don C. Gnocchi, IRCCS, Pozzolatico, Firenze.

Lo studio è stato finanziato dalla Fondazione Don C. Gnocchi ONLUS (IRCCS).

Manoscritto ricevuto il 21 dicembre 2001; revisione accettata il 20 novembre 2002.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Francesco Gigliotti, MD, Section of Pulmonary Rehabilitation, Fondazione Don C. Gnocchi, IRCCS, Via Imprunetana 124, 50020 Pozzolatico, Firenze, Italy; e-mail: fgigliotti@dongnocchi.it

(CHEST 2003; 123:1794-1802)

Tabella 1—Dati antropometrici e funzione polmonare*

| Variabile | Pre-EXT | Post-EXT |
|---------------------------|---------------|---------------|
| Età, anni | 64,0 ± 8,40 | |
| Maschio/femmina, N. | 18/2 | |
| Altezza, cm | 170,5 ± 6,61 | |
| Peso, kg | 73,7 ± 14,00 | |
| VC, L | 3,3 ± 0,66 | 3,3 ± 0,69 |
| VC, %pv | 84,1 ± 12,48 | 84,2 ± 13,94 |
| FEV ₁ , L | 1,3 ± 0,39 | 1,2 ± 0,39 |
| FEV ₁ , %pv | 42,4 ± 11,76 | 41,6 ± 10,72 |
| FEV ₁ /VC, % | 40,2 ± 10,69 | 38,5 ± 11,26 |
| TLC, L | 8,0 ± 0,70 | 7,8 ± 0,61 |
| TLC, %pv | 115,4 ± 9,29 | 113,0 ± 7,16 |
| FRC, L | 4,7 ± 1,08 | 4,6 ± 1,31 |
| FRC, %pv | 139,0 ± 33,70 | 136,0 ± 35,00 |
| MIP, cm H ₂ O | 64,2 ± 17,92 | 67,7 ± 16,79 |
| PaCO ₂ , mm Hg | 43,5 ± 5,50 | 42,8 ± 4,20 |
| PaO ₂ , mm Hg | 71,0 ± 9,00 | 72,4 ± 6,00 |

*Dati espressi come media ± SD, se non diversamente indicato.

MIP = Massima pressione inspiratoria; % pv= percento dei valori predetti.

Tabella 2—Risposte all'esercizio massimo prima e dopo la riabilitazione*

| | Prima del controllo | Dopo il controllo | | Valori di p† |
|------------------------|---------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | | Pre-EXT | Post-EXT | |
| WR, W | 67,6 ± 26,50 | 69,6 ± 28,03 | 85,7 ± 27,44 | < 0,001 |
| $\dot{V}E$, L/min | 36,0 ± 11,67 | 37,0 ± 8,52 | 41,0 ± 10,08 | < 0,007 |
| $\dot{V}CO_2$, L/min | 1,1 ± 0,28 | 1,1 ± 0,34 | 1,3 ± 0,34 | < 0,003 |
| $\dot{V}O_2$, L/min | 1,2 ± 0,32 | 1,2 ± 0,29 | 1,3 ± 0,36 | < 0,001 |
| HR, bat/min | 126 ± 17,0 | 126 ± 14,4 | 135 ± 14,0 | < 0,005 |
| O_2Pmax mL/bat | 9 ± 2,0 | 9 ± 2,0 | 9 ± 2,0 | NS |
| ED, a.u. | 6,5 ± 2,83 | 6,6 ± 2,56 | 6,0 ± 2,54 | NS |
| LE, a.u. | 6,2 ± 2,23 | 6,2 ± 2,64 | 4,8 ± 2,03 | NS |
| IC, L | 1,8 ± 0,49 | 1,8 ± 0,51 | 1,9 ± 0,50 | NS |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ | 32,1 ± 12,6 | 32,7 ± 6,60 | 32,5 ± 4,90 | NS |
| $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ | 31,0 ± 9,30 | 31,9 ± 7,41 | 32,0 ± 7,00 | NS |
| RR, respiri/min | 27,7 ± 8,73 | 28,5 ± 8,16 | 29,3 ± 7,46 | NS |

*Dati espressi come media ± SD. ED = dispnea da sforzo; LE = sforzo delle gambe; au = unità arbitrarie.

†Post-EXT vs pre-EXT.

rio (TTOT), il volume corrente VT, il flusso inspiratorio medio (V_T/T_I) e il ciclo di lavoro ($T_I/TTOT$). Sono state calcolate anche la frequenza respiratoria (RR) ($1/TTOT \times 60$) e la ventilazione minuto ($\dot{V}E$) ($V_T \times RR$). Il segnale di flusso, il segnale di flusso integrato e la P_{esw} sono stati registrati per un periodo di 10 minuti sull'hard disk di un personal computer usando un sistema di acquisizione analogico/digitale a otto canali ad una frequenza di campionamento di 50 hz.

Prova da sforzo

Durante la prova da sforzo i pazienti effettuavano un esercizio incrementale (incremento di 10 W al minuto), su un cicloergo-

metro (ergo-Metrics 800s; SensorMedics), che interrompevano alla comparsa dei sintomi. Ai pazienti veniva raccomandato di continuare a pedalare quanto più a lungo possibile. La pedalata veniva mantenuta tra i 50 e i 60 giri al minuto. Nei giorni precedenti al test i pazienti si esercitavano a pedalare, per acquisire familiarità con il cicloergometro. Il gas espirato è stato analizzato per calcolare il $\dot{V}E$, il consumo di ossigeno ($\dot{V}O_2$) e la produzione di anidride carbonica ($\dot{V}CO_2$) respiro per respiro con il sistema Vmax. La $\dot{V}CO_2$ e la $\dot{V}O_2$ venivano espressi a temperature e pressioni standard come percentuale del valore di $\dot{V}O_2$ massimo predetto.¹⁹ Sono stati calcolati anche l'equivalente ventilatorio per l'ossigeno ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$), l'efficienza ventilatoria ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) e il polso massimo di ossigeno (O_2Pmax). Durante ciascun test sono stati

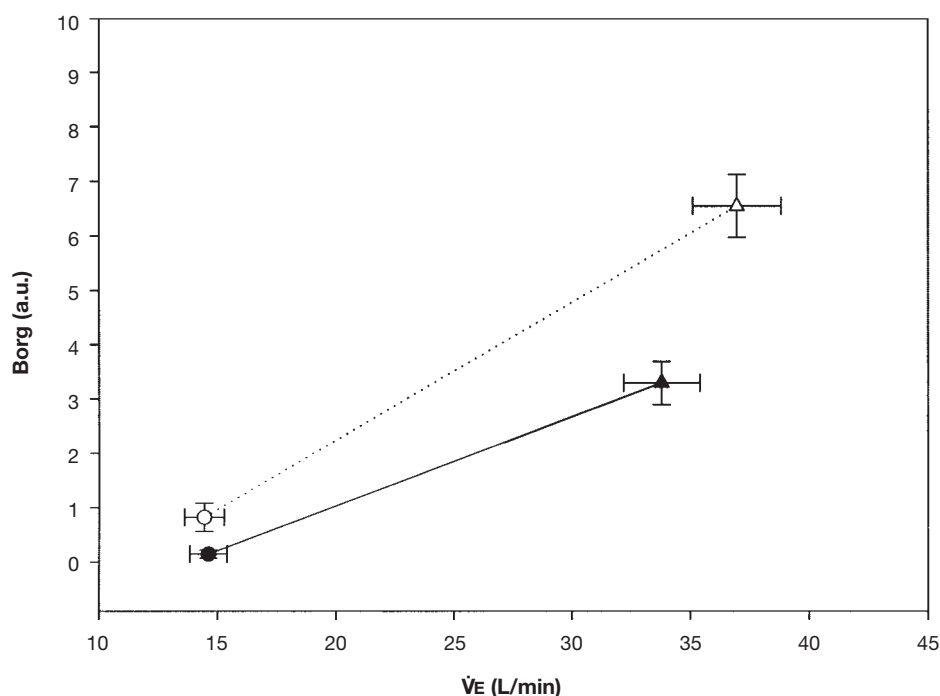


FIGURA 1. Cambiamento della slope (punteggio di Borg) relativa alla dispnea e alla ventilazione in risposta all'EXT ($p < 0,0005$). I simboli aperti indicano il pre-EXT; i simboli chiusi indicano il post-EXT; i cerchi indicano il respiro tranquillo; i triangoli indicano il WR standardizzato. Vedi Tabella 2 per la definizione delle abbreviazioni.

Tabella 3—Slope che correlano la dispnea da sforzo, lo sforzo delle gambe e il $\dot{V}E$ con i cambiamenti di $\dot{V}O_2$ e $\dot{V}CO_2$ *

| Slopes | Prima del controllo | Dopo il controllo | | Valori di p† |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | | Pre-EXT | Post-EXT | |
| $\Delta ED/\Delta \dot{V}O_2$, a.u./% $\dot{V}O_{2max}$ | 0,2 ± 0,17 | 0,2 ± 0,12 | 0,1 ± 0,11 | < 0,0001 |
| $\Delta ED/\Delta \dot{V}CO_2$, a.u./L/min | 7,9 ± 5,12 | 8,1 ± 0,16 | 5,0 ± 4,19 | < 0,004 |
| $\Delta ED/\Delta \dot{V}E$, a.u./L/min | 0,3 ± 0,16 | 0,3 ± 0,14 | 0,2 ± 0,13 | < 0,0005 |
| $\Delta LE/\Delta \dot{V}E$, a.u./L/min | 0,3 ± 0,14 | 0,3 ± 0,15 | 0,2 ± 0,23 | < 0,05 |
| $\Delta \dot{V}E/\Delta \dot{V}CO_2$ | 27,9 ± 5,44 | 28,6 ± 5,59 | 26,8 ± 4,32 | NS |
| $\Delta \dot{V}E/\Delta \dot{V}O_2$, L/min/% $\dot{V}O_{2max}$ | 0,6 ± 0,21 | 0,6 ± 0,18 | 0,6 ± 0,16 | NS |
| $\Delta \dot{V}CO_2/\Delta \dot{V}O_2$, L/min/% $\dot{V}O_{2max}$ | 0,1 ± 0,28 | 0,1 ± 0,26 | 0,02 ± 0,004 | NS |

*Dati espressi come media ± SD. $\dot{V}O_{2max}$ = $\dot{V}O_2$ massimale; vedi Tabella 2 per la definizione delle altre abbreviazioni.

†Post-EXT vs pre-EXT.

registrate in continuo le modificazioni del $\dot{V}E$, V_T , del pattern respiratorio (RR, TI, TE, TTOT) e della Pes. La soglia anerobica è stata calcolata con il metodo della V-Slope.²⁰

Inoltre sono stati monitorati in continuo l'ECG, con dodici elettrodi, e la saturazione di ossigeno con la pulsossimetria (NPB 290; Nellcor Puritan Bennet; Pleasanton, CA USA). La pressione arteriosa veniva monitorata a riposo e ogni due minuti durante l'esercizio fisico e dopo il ritorno ai livelli basali.

La percezione della dispnea e dello sforzo delle gambe venivano valutate ogni minuto, durante l'esercizio, attraverso una scala di Borg da 0 a 10. Ai pazienti veniva spiegato che la dispnea consisteva nella sensazione di respiro laborioso o difficoltoso. Lo sforzo delle gambe veniva descritto come il livello di difficoltà a pedalare. La scala di Borg consiste in un asse verticale marcato da 0 a 10 corrispondente all'aumento di intensità della dispnea. Ai pazienti veniva chiesto di fornire una valutazione globale della sensazione di dispnea e dello sforzo delle gambe attribuendo un punteggio nella scala di Borg da 0 (nessuna difficoltà) a 10 (massima difficoltà). Ai pazienti veniva spiegato che il punteggio 0 doveva essere attribuito quando si pedalava senza alcuna difficoltà mentre il punteggio di 10 corrispondeva al maggiore discomfort mai provato.

Protocollo

Questo è uno studio controllato, condotto in un singolo centro in due diversi periodi. In un primo periodo di controllo di sei settimane i pazienti arruolati non venivano sottoposti ad alcun intervento mentre, per altre sei settimane, venivano avviati ad un programma di riabilitazione che consisteva nel praticare regolarmente esercizio fisico. Durante lo screening iniziale, in ciascun paziente veniva valutata la funzione polmonare, gli scambi gassosi e la pressione esofagea (pleurica). I pazienti, inoltre, acquisivano familiarità con le procedure relative all'esercizio fisico e con le varie scale per valutare l'intensità dei sintomi e si sottoponevano a un test incrementale su cicloergometro, che terminava appena insorgevano i sintomi. Venivano effettuate tre diverse visite ad intervalli di sei settimane immediatamente prima del periodo di controllo, dopo il periodo di controllo (visita pre-EXT) e dopo EXT; pertanto ciascun paziente rappresentava il controllo di se stesso. Per ciascun paziente tutte le visite venivano effettuate alla stessa ora del giorno.

Tutti i pazienti partecipavano ad un programma di riabilitazione respiratoria ambulatoriale di 6 settimane. Il programma includeva l'educazione del paziente, esercizi di riadattamento respiratorio e l'EXT. Il training fisico includeva l'esercizio al

Tabella 4—Risposte durante l'esercizio fisico a WR standardizzato (70,5 ± 22,30 W)*

| Variabili | Prima del controllo | Dopo il controllo | | Valori di p† |
|-------------------------|---------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | | Pre-EXT | Post-EXT | |
| $\dot{V}E$, L/min | 36,3 ± 8,00 | 37,0 ± 8,52 | 33,8 ± 7,39 | < 0,0014 |
| V_T , L | 1,3 ± 0,36 | 1,3 ± 0,36 | 1,4 ± 0,36 | < 0,001 |
| RR, respiri/min | 27,7 ± 8,50 | 28,0 ± 8,66 | 23,5 ± 6,59 | < 0,002 |
| TI, s | 0,9 ± 0,24 | 0,9 ± 0,25 | 1,0 ± 0,29 | < 0,0009 |
| TE, s | 1,3 ± 0,36 | 1,3 ± 0,33 | 1,6 ± 0,45 | < 0,004 |
| V_T/TI , L/s | 1,6 ± 0,30 | 1,6 ± 0,30 | 1,5 ± 0,50 | NS |
| TI/TTOT | 0,4 ± 0,10 | 0,4 ± 0,04 | 0,4 ± 0,05 | NS |
| RR/ V_T respiri/min/L | 25,3 ± 18,50 | 25,2 ± 18,65 | 19,2 ± 14,80 | < 0,0002 |
| HR, bat/min | 126 ± 17,0 | 125 ± 14,4 | 117 ± 12,2 | < 0,01 |
| $\dot{V}CO_2$, L/min | 1,1 ± 0,34 | 1,1 ± 0,34 | 1,0 ± 0,30 | < 0,001 |
| $\dot{V}O_2$, L/min | 1,2 ± 0,31 | 1,2 ± 0,30 | 1,1 ± 0,34 | NS |
| O_2 polso, mL/bat | 9 ± 2,1 | 9 ± 2,0 | 9 ± 3,1 | NS |
| ED, a.u. | 6,4 ± 2,52 | 6,6 ± 2,56 | 3,3 ± 1,73 | < 0,0001 |
| LE, a.u. | 6,0 ± 2,65 | 5,9 ± 2,73 | 2,8 ± 1,50 | < 0,0002 |
| IC, L | 1,8 ± 0,50 | 1,8 ± 0,49 | 2,0 ± 0,49 | < 0,007 |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ | 31,5 ± 7,24 | 31,8 ± 7,38 | 30,8 ± 7,88 | NS |
| $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ | 32,7 ± 5,60 | 32,5 ± 6,6 | 32,9 ± 5,60 | NS |

*Dati espressi come media ± SD. Vedi tabella 2 per la definizione delle abbreviazioni.

†Post-EXT vs pre-EXT.

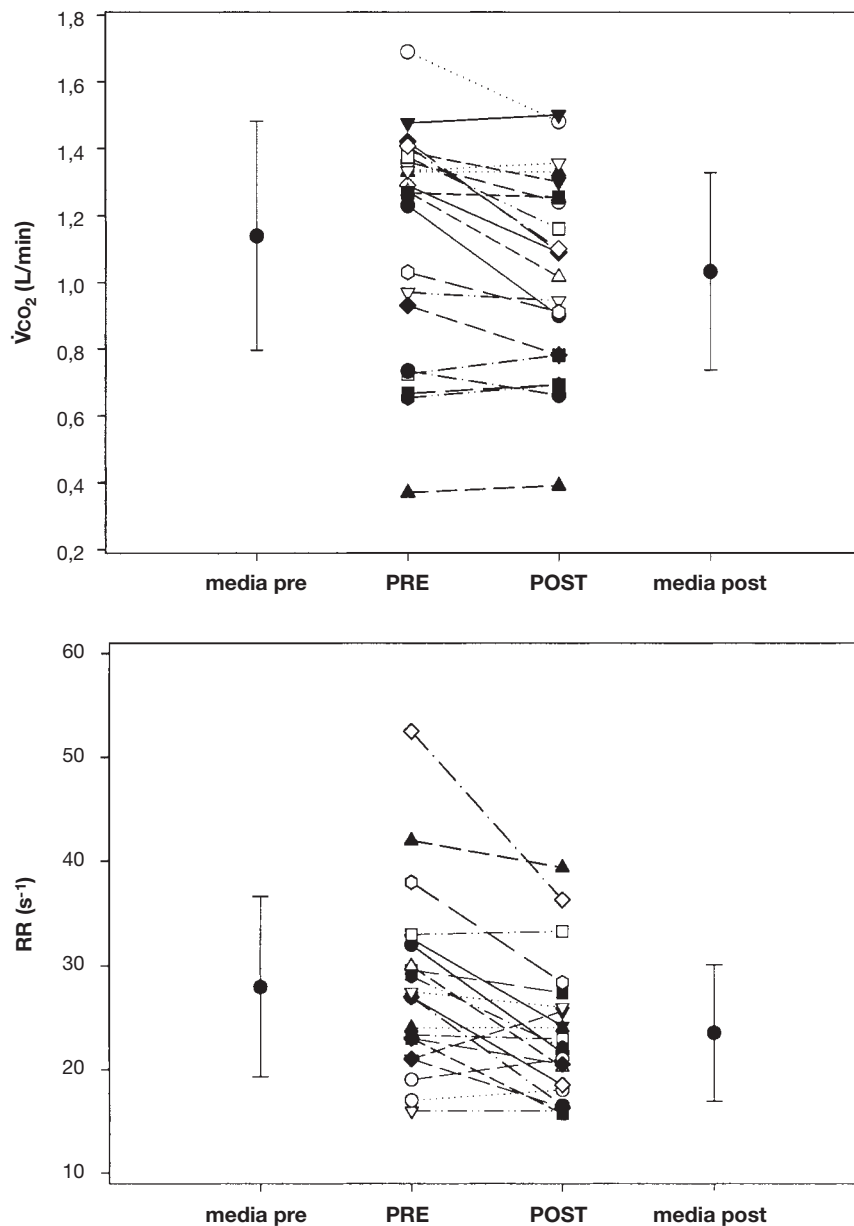


FIGURA 2. Cambiamenti individuali di $\dot{V}CO_2$ ed RR dopo EXT a WR standardizzato. Pre/PRE = pre-EXT; POST/post = post-EXT.

cicloergometro, ad andatura tranquilla e gli esercizi per le braccia. Per stabilire l'intensità dell'esercizio con il cicloergometro, veniva calcolato un carico di lavoro pari all'80% del picco di lavoro (WR) registrato durante il test incrementale effettuato nel periodo precedente al training. Le sessioni venivano attentamente supervisionate da un terapeuta della riabilitazione; durante ciascuna sessione venivano monitorate la frequenza cardiaca (HR) e la saturazione arteriosa dell'ossigeno. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'istituzione e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti.

Analisi dei dati

Per paragonare le risposte fisiologiche a livelli uguali di esercizio, prima e dopo il programma di riabilitazione, abbiamo selezionato il valore più alto di WR tollerato da un dato paziente durante il pre-EXT test (WR standardizzato). Per paragonare le

risposte a livelli uguali di ventilazione, abbiamo selezionato il più alto valore di $\dot{V}E$ tollerato da un dato paziente durante il pre-EXT test ($\dot{V}E$ standardizzato). I valori sono espressi come media \pm (SD). I valori non parametrici relativi alla dispnea da sforzo sono stati paragonati prima e dopo l'intervento attraverso il test di Wilcoxon. Tutte le altre misurazioni effettuate prima e dopo l'EXT sono state analizzate usando un *t*-test per dati appaiati. Per valutare l'associazione tra le variabili misurate abbiamo usato i coefficienti di correlazione di Pearson; è stata considerata significativa una $p < 0,05$.

RISULTATI

I dati antropometrici e funzionali ottenuti in condizioni basali in 20 pazienti sono mostrati in Tabella 1. I pazienti presentavano ostruzione al flusso e iperin-

Tabella 5—Risposte durante l'esercizio fisico a $\dot{V}E$ standardizzato ($36,7 \pm 8,50$ L/min)*

| Variabili | Prima del controllo | Dopo il controllo | | Valori di p† |
|-----------------------|---------------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | Pre-EXT | Post-EXT | |
| WR, W | 67,6 ± 26,5 | 69 ± 28,0 | 77 ± 26,0 | < 0,0007 |
| IC, L | 1,8 ± 0,51 | 1,8 ± 0,52 | 1,9 ± 0,51 | NS |
| ED, a.u. | 6,5 ± 2,80 | 6,6 ± 2,56 | 4,2 ± 2,20 | < 0,005 |
| LE, a.u. | 5,8 ± 2,70 | 5,8 ± 2,76 | 3,2 ± 1,70 | < 0,001 |
| VT, L | 1,3 ± 0,36 | 1,3 ± 0,36 | 1,4 ± 0,40 | NS |
| RR, respiri/min | 28,5 ± 9,23 | 28,0 ± 8,66 | 26,5 ± 8,35 | NS |
| $\dot{V}O_2$, L/min | 1,2 ± 0,30 | 1,2 ± 0,29 | 1,1 ± 0,33 | NS |
| $\dot{V}CO_2$, L/min | 1,1 ± 0,40 | 1,1 ± 0,34 | 1,1 ± 0,28 | NS |

*Dati espressi come media ± SD. $\dot{V}O_{2max}$ = $\dot{V}O_2$ massimale; vedi Tabella 2 per la definizione delle altre abbreviazioni.

†Post-EXT vs pre-EXT.

frazione di grado moderato-severo, ipossia di grado lieve-moderato e lieve ritenzione di anidride carbonica. I dati sono rimasti immutati per tutto il periodo dello studio.

Esercizio incrementale

È stato osservato un aumento significativo della capacità di effettuare esercizio fisico dopo il periodo di EXT ma non dopo il periodo di controllo: (1) il picco di WR ($p < 0,001$), la \dot{V}_e ($p < 0,007$), la $\dot{V}CO_2$ ($p < 0,003$), la $\dot{V}O_2$ ($p < 0,001$) e l'HR ($p < 0,005$) aumentavano, mentre l'RR, l' O_2Pmax , la dispnea da sforzo, lo sforzo delle gambe, l'IC, il $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e il $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ non si modificavano significativamente (Tabella 2); (2) i rapporti dispnea da sforzo/ $\dot{V}O_2$ ($p < 0,00001$), dispnea da sforzo/ $\dot{V}CO_2$ ($p < 0,004$), dispnea da sforzo/ $\dot{V}E$ ($p < 0,0005$) [Fig. 1] e il rapporto sforzo delle gambe/ $\dot{V}E$ ($p < 0,05$) diminuivano, mentre i rapporti $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ e $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ rimanevano immutati (Tabella 3).

Modificazione dei parametri a WR standardizzato

La diminuzione del $\dot{V}E$ ($p < 0,0014$) veniva ottenuta principalmente attraverso un aumento del VT ($p < 0,001$), TI ($p < 0,0009$) e TE ($p < 0,004$) e una riduzione di RR ($p < 0,002$) ed RR/VT ($p < 0,0002$), mentre i rapporti VT/TI e TI/TTOT rimanevano immutati ($p =$ non significativo [NS]). L'HR ($p < 0,01$), la $\dot{V}CO_2$ ($p < 0,001$), la dispnea da sforzo ($p < 0,0001$) e lo sforzo delle gambe ($p < 0,0002$) diminuivano

mentre l'IC aumentava ($p < 0,007$) dopo il periodo di EXT ma non dopo il periodo di controllo (Tabella 4). All'analisi della varianza i cambiamenti di $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ e O_2Pmax dopo il periodo di EXT non risultavano significativi. I cambiamenti individuali di $\dot{V}CO_2$ ed RR dopo il periodo di EXT a WR standardizzato sono mostrati in Fig. 2.

Modificazione dei parametri a $\dot{V}E$ standardizzato

Con l'EXT il WR aumentava ($p < 0,0007$) e la dispnea da sforzo e lo sforzo delle gambe diminuivano ($p < 0,005$ e $0,001$, rispettivamente), mentre l'IC, il pattern ventilatorio, il $\dot{V}O_2$, il $\dot{V}CO_2$, il $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ e il $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ rimanevano immutati (Tabella 5).

Modificazioni della pressione esofagea

Come mostrato in Tabella 6, la P_{esw} ($p < 0,001$) e la P_{esw} (% P_{esn})/VT ($p < 0,03$) si modificavano significativamente a VR standardizzato, mentre gli altri cambiamenti non erano significativi. A $\dot{V}E$ standardizzato, per un dato VT, la P_{esw} era più bassa dopo EXT (Fig. 3).

DISCUSSIONE

Ad un valore di WR standardizzato il training fisico aumenta l'IC, diminuisce la dispnea da sforzo, il $\dot{V}E$, il $\dot{V}CO_2$ e la P_{esw} e migliora (riduce) la P_{esw} (% P_{esn})/VT, un indice di anormalità dell'accoppiamento neuromuscolare della pompa ventilatoria. La

Tabella 6—Cambiamenti della P_{esw}, CMO e NMC*

| Variabile | WR standardizzato | | | | $\dot{V}E$ standardizzato | | | |
|---------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Prima del controllo | Pre-EXT | Post-EXT | Valori di p† | Prima del controllo | Pre-EXT | Post-EXT | Valori di p† |
| P _{esw} , cm H ₂ O | 28.5 ± 7.74 | 29.0 ± 8.65 | 22.6 ± 8.27 | < 0.01 | 30.0 ± 11.51 | 30.4 ± 11.03 | 27.9 ± 12.70 | NS |
| P _{esw} , %P _{esn} | 37.8 ± 9.80 | 38.5 ± 10.80 | 37.0 ± 12.60 | NS | 38.6 ± 11.42 | 38.5 ± 10.76 | 40.7 ± 15.51 | NS |
| P _{esw} /VT, cm H ₂ O/L | 21.8 ± 8.10 | 22.1 ± 8.35 | 15.8 ± 4.28 | < 0.03 | 22.1 ± 6.43 | 23.0 ± 8.84 | 21.0 ± 7.94 | NS |

*Dati espressi come media ± SD.

†Post-EXT vs pre-EXT.

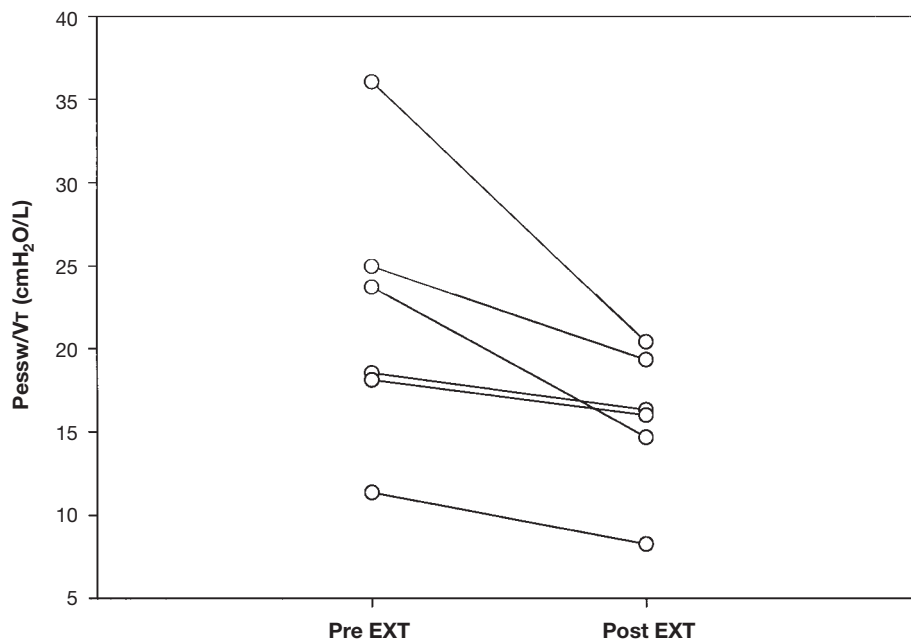


FIGURA 3. Effetto dell'EXT sul NMC; cambiamenti nel rapporto Pessw/VT dopo EXT.

diminuzione del \dot{V}_E si ottiene attraverso un diminuzione della frequenza respiratoria, sia in termini di valori assoluti sia in termini di cambiamenti per unità di VT. A valori standardizzati di \dot{V}_E la dispnea da sforzo e lo sforzo delle gambe sono più bassi dopo training fisico, mentre l'IC, il pattern ventilatorio, la Pessw (%Pssn), un indice di output respiratorio centrale motorio e di accoppiamento neuromuscolare, non si modificano significativamente. Sebbene i meccanismi fisiologici implicati nella riduzione della dispnea dopo training fisico siano complessi, i seguenti meccanismi sembrano giocare un ruolo importante: (1) fattori cardio-vascolari, (2) diminuita richiesta ventilatoria, (3) diminuita impedenza all'azione dei muscoli ventilatori e (4) fattori non fisiologici.

Fattori cardiovascolari

Morrison et al²² hanno messo in relazione, in maniera specifica, le alterazioni cardiovascolari con quelle della meccanica polmonare. Lo stesso hanno fatto Montes de Oca et al²³ che hanno dimostrato che la quantità di ossigeno ceduta dal cuore per battito cardiaco (polso di ossigeno) era il fattore che prediceva meglio il $\dot{V}O_2$ massimo nei pazienti con BPCO. Ciò indica che una cessione di ossigeno inadeguata è un fattore importante nella limitazione all'esercizio fisico. Gli studi di Denami et al²⁴ e di Nery et al²⁵ hanno evidenziato una bassa soglia anaerobica nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e BPCO, dovuta alla disfunzione del ventricolo destro che produce una ischemia relativa dei

muscoli attivati durante l'esercizio fisico. Se questi fattori avessero giocato un ruolo nel migliorare la performance fisica dei nostri pazienti, dopo EXT avremmo dovuto osservare un aumento della O_2P_{max} , parametro che ci fornisce una stima non invasiva della gittata sistolica.²⁶ Poiché ciò non si è verificato, pensiamo che nel nostro studio gli effetti cardiovascolari non rivestano un ruolo importante nel miglioramento della performance fisica dopo EXT.

Diminuita la richiesta ventilatoria

Le alterazioni documentate a livello del muscolo scheletrico,²⁷ quali la ridotta capacità ossidativa, contribuiscono alla limitazione all'esercizio fisico nei pazienti con BPCO. Oelberg et al²⁸ hanno suggerito che, nei BPCO, una precoce produzione di lattato potrebbe essere correlata ad una diminuita capacità dei muscoli scheletrici coinvolti nell'esercizio fisico di estrarre ossigeno. Diversamente dalla mancanza di cambiamenti nelle slope che correlano \dot{V}_E con $\dot{V}O_2$ o CO_2 , la diminuzione del \dot{V}_E e del $\dot{V}CO_2$ a WR standardizzato indica una diminuita richiesta ventilatoria (Tabella 4). Un'aumentata capacità aerobica con l'EXT è in accordo con la ridotta produzione di lattato dimostrata in giovani pazienti con BPCO²⁹ di grado lieve e in pazienti più anziani con ostruzione severa.³⁰ La variabilità che abbiamo osservato nei cambiamenti individuali di $\dot{V}CO_2$ a WR standardizzato (Fig. 2) riflette verosimilmente una variabilità nella richiesta ventilatoria, nella capacità aerobica e nella produzione di lattato.

Tabella 7—Risposte all'esercizio fisico a WR standardizzato in due sottogruppi di pazienti*

| Variabile | Dispnea (50%) | | | Altri (50%) | | |
|------------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| | Pre-EXT | Post-EXT | Valori di p† | Pre-EXT | Post-EXT | Valori di p† |
| $\dot{V}E$, L | 36,5 ± 10,35 | 34,1 ± 6,72 | NS | 38,3 ± 6,39 | 34,0 ± 8,64 | NS |
| ED, a.u. | 7,5 ± 2,42 | 3,7 ± 1,87 | < 0,002 | 5,4 ± 2,40 | 3,1 ± 1,65 | < 0,004 |
| LE, a.u. | 5,3 ± 2,53 | 2,6 ± 1,60 | < 0,01 | 6,8 ± 2,76 | 3,1 ± 1,56 | < 0,003 |
| O ₂ Pmax, mL/beat | 9 ± 2,1 | 8 ± 2,0 | NS | 10 ± 2,2 | 12 ± 3,0 | NS |

*Dati espressi come media ± SD.

†Post-EXT vs pre-EXT.

Ridotta impedenza all'azione dei muscoli ventilatori

Malgrado un equivalente ventilatorio inalterato per l'anidride carbonica, dopo l'esercizio fisico i cambiamenti del punteggio di Borg, per cambiamento unitario di $\dot{V}E$, erano inferiori. Ciò suggerirebbe un miglioramento della meccanica ventilatoria, che solitamente viene ottenuto attraverso una riduzione dell'elastanza dinamica unitamente ad una riduzione dell'iperinflazione dinamica. Nei pazienti con BPCO, fino a quando la capacità polmonare totale (PLC) non si modifica apprezzabilmente durante l'esercizio fisico,³¹ un cambiamento dell'IC riflette accuratamente un cambiamento nel volume polmonare di fine espirazione dinamica. Il ruolo dell'iperinflazione dinamica sulla dispnea è stato ampiamente studiato.^{1,32} L'iperinflazione diminuisce la capacità massima di generare forza (P_{essn})^{2,33,34} aumentando pertanto il CMO ad un muscolo indebolito. La diminuzione della P_{essn} e l'aumento della pressione operativa inspiratoria (P_{essw}) incrementano il rapporto P_{essw}/P_{essn} ed aumentano pertanto la sensazione di sforzo inspiratorio.³² Inoltre, l'aumento concomitante del CMO e dell'impedenza del sistema respiratorio incrementa il carico dei muscoli respiratori e può influenzare l'accoppiamento tra sforzo inspiratorio e volume, per esempio l'accoppiamento neuromuscolare;¹ pertanto, in questi casi ci si può aspettare una sensazione di dispnea superiore al normale. Secondo quanto detto l'EXT riduce la slope che correla il $\dot{V}E$ con il punteggio Borg (Tabella 3, Fig. 1); inoltre a WR standardizzato l'EXT riduce la dispnea sia attraverso una diminuzione dello sforzo respiratorio, del volume polmonare di fine espirazione e della frequenza respiratoria, sia attraverso un miglioramento dell'accoppiamento neuromuscolare (Fig. 3). In questo contesto Casaburi et al,²⁹ hanno postulato che l'EXT migliora la resistenza dei muscoli respiratori causando una riduzione della iperinflazione dinamica e ciò spiegherebbe il pattern respiratorio più lento e profondo osservato nei pazienti con ostruzione severa che praticano esercizio fisico; tuttavia, il miglioramento della forza e della resistenza dei muscoli scheletrici dopo EXT non sembra essere associato con cambiamenti del pattern respiratorio e non sembra correlato ad un miglioramento della dispnea e dello sforzo delle gambe.⁶ In questo studio abbiamo dimostrato che per uno stesso carico di lavoro,

l'output inspiratorio massimo (P_{essn}) non si modifica mentre l'output respiratorio centrale, o sforzo, (P_{essw}:%P_{essn}) diminuisce. Inoltre, la riduzione del $\dot{V}E$, ottenuta attraverso la riduzione di RR e l'allungamento di TE, permette l'escalazione di un volume maggiore e la riduzione dell'iperinflazione dinamica.

Fattori non fisiologici

La tolleranza o la desensibilizzazione alla dispnea possono far sì che i pazienti avvertano una minore sensazione di dispnea e possano affrontare un livello di esercizio più intenso con meno sintomi.^{35,36} La nostra opinione è che un'aumentata tolleranza alla dispnea possa aver giocato un ruolo importante nella ridotta sensazione di dispnea riferita dai pazienti a $\dot{V}E$ standardizzato (Fig. 1). Inoltre l'allenamento dei muscoli respiratori potrebbe aver migliorato il pattern ventilatorio riducendo la frequenza respiratoria.²⁹ Tuttavia, è stato evidenziato che l'allenamento dei muscoli respiratori non migliora la tolleranza all'esercizio fisico,³⁷ né, per quello che ci risulta modifica di per se la dispnea da sforzo nei pazienti con BPCO, anche se questo fattore potrebbe aver contribuito ad aumentare la variabilità nel decremento di RR a WR standardizzato (Fig. 2).

In linea con precedenti studi, anche nel nostro caso la dispnea o lo sforzo delle gambe (o entrambi i fattori) hanno limitato l'esercizio fisico. I parametri ventilatori e cardio-circolatori non erano significativamente diversi nei pazienti limitati della dispnea (50%), dallo sforzo delle gambe (27,5%) o dalla combinazione dei due fattori (22,5%) [Tabella 7]. Ciò supporta il concetto che la percezione dello sforzo, guidando i muscoli respiratori e scheletrici periferici, gioca un ruolo importante nel limitare la performance muscolare.³⁸ In questo ambito è stato postulato che, durante esercizio sub-massimale di moderata intensità, quando la gittata cardiaca è bassa e il lavoro ventilatorio è alto, l'effetto del carico dei muscoli respiratori sulla performance fisica massima potrebbe essere dovuto alla riduzione del flusso sanguigno alle gambe, che aumenta sia la fatica delle gambe sia l'intensità con la quale lo sforzo delle gambe e lo sforzo dei muscoli respiratori (dispnea) sono percepiti.³⁹ I nostri dati, che dimostrano che dopo l'EXT la diminuzione consensuale della dispnea e dello sforzo delle gambe è

associata con uno sforzo inspiratorio ed una O_2P_{max} immodificati, indicano che nel caso dei nostri pazienti ci sono altri fattori che determinano una ridotta percezione degli sforzi.

Noi riconosciamo che, anche se i cambiamenti di molte variabili erano statisticamente significativi, la consistenza, per alcune di esse (es. $\dot{V}CO_2$, RR), era limitata. Ciò può rendere le nostre evidenze meno convincenti, anche se non contraddice necessariamente le nostre conclusioni.

In conclusione una ridotta impedenza meccanica unitamente ad un aumento della capacità aerobica possono essere dei fattori che aiutano a spiegare, anche se non definitivamente, la riduzione della dispnea da sforzo dopo EXT. Ciò nonostante fattori diversi da quelli fisiologici, come per esempio una aumentata tolleranza agli stimoli che generano dispnea e possibilmente l'allenamento dei muscoli respiratori, possono contribuire verosimilmente a migliorare la dispnea e lo sforzo delle gambe dopo EXT.

BIBLIOGRAFIA

- O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Chest* 1994; 106:904-912
- Leblanc P, Bowie DM, Summers E, et al. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:21-25
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1351-1357
- O'Donnell DE, McGuire MA, Samis L, et al. The impact of exercise reconditioning on breathlessness in severe chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2005-2013
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, et al. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-115
- O'Donnell DE, McGuire M, Samis L, et al. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1489-1497
- O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:892-898
- O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:770-777
- Marin JM, Montes de Oca M, Rassulo J, et al. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999; 115:1293-1300
- Belman MJ, Kendregan BA. Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:256-261
- Haas F, Salazar-Schicchi J, Axen R. Desensitization to dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. In: Casaburi R, Petty TL, eds. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993; 241-251
- Sinclair DJM, Ingram CG. Controlled trial of supervised exercise training in chronic bronchitis. *BMJ* 1980; 1:519-521
- Scano G, Garcia-Herreros P, Stendardi D, et al. Cardiopulmonary adaptation to exercise in coal miners. *Arch Environ Health* 1980; 35:360-366
- Gorini M, Duranti R, Misuri G, et al. Aminophylline and respiratory muscle interaction in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1994; 149:1227-1236
- Gorini M, Misuri G, Corrado A, et al. Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:677-683
- European Community for Coal and Steel. Standardization of lung function test. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl 16):1-100
- Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, et al. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964; 19:207-211
- Miller J, Moxham J, Green M. The maximal sniff in assessment of diaphragm function in man. *Clin Sci* 1985; 69:91-96
- Jones NL, Campbell AJM. Clinical exercise testing. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1982
- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; 60:2020-2027
- Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-381
- Morrison DA, Adcock K, Collins CM, et al. Right ventricular dysfunction and exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1219-1229
- Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1284-1289
- Venami A, Mizuno T, Chiba H, et al. Exercise limitation in mitral stenosis and chronic obstructive pulmonary disease: evaluation by anaerobic threshold and radionuclide ventriculography. *J Cardiol* 1986; 16:301-308
- Nery LE, Wasserman K, French W, et al. Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1983; 83:446-453
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1987
- Gosker HR, Wouters EF, van der Vusse GJ, et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1033-1047
- Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos PP, et al. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1876-1882
- Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefit of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1541-1551
- Maltais F, Le Blanc P, Simard C, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:442-447
- Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:55-59
- Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, et al. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J Appl Physiol* 1984; 57:686-691
- Leblanc P, Summers E, Inman MD, et al. Inspiratory muscles during exercise: a problem of supply and demand. *J Appl Physiol* 1988; 64:2482-2489
- El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, et al. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol* 1986; 61:896-905
- Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, et al. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 99:566-571
- Carrieri-Kohlman V, Gormley JM, Douglas MK, et al. Exercise training decrease dyspnea and the distress and anxiety associated with it. *Chest* 1996; 110:1526-1535
- Failing LJ. Controlled breathing techniques and chest physical therapy in chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions. In: Casaburi R, Petty TL, eds. Principles and practice of pulmonary rehabilitation. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993; 167-182
- Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. In: Roussos C, ed. The thorax: part B. New York, NY: Dekker, 1995; 1709-1747
- Harms CA, Wetter TJ, St. Croix CM, et al. Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol* 2000; 89:131-138